Aus dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med P. Pulewka

Quantitative Versuche über die Auslösung des Sekundenbronchialverschlusses durch inhalierte Reizstoffe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Carl Nedelmann
aus Essen

1965

8373

Aus dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med P. Pulewka

Quantitative Versuche über die Auslösung des Sekundenbronchialverschlusses durch inhalierte Reizstoffe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Carl Nedelmann
aus Essen

1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Dekan: Professor Dr.med. W.SCHULTE

1. Berichterstatter: Professor Dr.med. P.PULEWKA
2. Berichterstatter: Professor Dr.med. F.LEMBECK

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Meinen Eltern

INHALT

		Seite
A	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
1	ÜBERSICHT ÜBER DIE VORLIEGENDE ARBEIT	1
2	DAS RESPIRATIONSZEICHEN	2
2.1	Befund und Deutung	2
2.2	Auslösung des RZ durch Reizgase	3
2.3	Der reflektorische Bronchialverschluß	4
3	ALLGEMEINE TOXIZITÄT DER GEPRÜFTEN GASE UND IHR WIRKUNGSMECHANISMUS AUF NERVEN	6
3.1	Schwefeldioxyd	6
3.2	Äthylacetat	8
3.3	Blausäure	9
B	VERSUCHE UND ERGEBNISSE	12
4	METHODIK	12
4.1	Versuchsanordnung	12
4.2	Versuchsdauer	13
4.3	Auszählung des RZ	13
5	VERSUCHSERGEBNISSE	14
5.1	Schwefeldioxyd	14
5.11	Allgemeines Verhalten	14
5.12	rz- und RZ-Verhalten	15
5.13	Sektionsbefunde	21
5.14	Narkoseversuche	22
5.2	Äthylacetat	22
5.21	Allgemeines Verhalten	23
5.22	rz- und RZ-Verhalten	27

Seite

5.3 Blausäure 27
5.31 Allgemeines Verhalten 27
5.32 rz- und RZ-Verhalten 31

6 DISKUSSION 31

6.1 rz und RZ 31
6.2 RZ-Abhängigkeit von der Reizstoffdosis 32
6.3 Der reflektorische Bronchialverschluß 33
6.4 Der Reflexweg des Sekundenbronchialverschlusses 34

C ZUSAMMENFASSUNG 35

Literaturverzeichnis 36

Lebenslauf

A EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1 ÜBERSICHT ÜBER DIE VORLIEGENDE ARBEIT

In der Folge systematischer Untersuchungen des Sekundenbronchialverschlusses, deren bisherige Ergebnisse in Kap. 2.1 zusammengefaßt sind, stellte mir Herr Professor Pulewka die Aufgabe:

1. die Auslösung des Sekundenbrochialverschlusses in Abhängigkeit von der Konzentration folgender inhalierter Reizstoffe zu prüfen:

   a) von Schwefeldioxyd, einem stark lokal reizenden Gas,
   b) von Äthylacetat, einem schwach lokal reizenden Gas,
   c) von Blausäure, einem reflexogen reizenden Gas,

2. den Bedingungen nachzugehen, unter denen diese Gase den Sekundenbrochialverschluß auslösen.

Daraus ergab sich:

3. der Versuch, die Deutung des "Respirationszeichens" (Kap. 2) als reflektorische Folge eines Sekundenbrochialverschlusses, wie sie von PULEWKA und Mitarbeitern in einer Reihe von Untersuchungen ermittelt worden ist (44 - 49), durch eine Darstellung des Wirkungsmechanismus der genannten Gase zu sichern.

Daher behandelt ein einleitender Abschnitt das Respirationszeichen und seine gedeutete Ursache. Danach werden allgemeine Toxizität und Wirkungsmechanismus der zu den quantitativen Untersuchungen gewählten Gase an Hand der Literatur dargestellt. Es folgen Methodik, Ergebnisse und Diskussion meiner Versuche, woran sich eine knappe Zusammenfassung anschließt.

2 DAS RESPIRATIONSZEICHEN (RZ)

2.1 Befund und Deutung

Befund

Nach Injektion von weit untertödlichen Dosen reflexogener Reizgifte wie Akonitin, Veratrin oder Andromedotoxin zeigen Mäuse, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen eine charakteristische Störung, das sog. Respirationszeichen (RZ), das die dyspnoischen Atembewegungen in Abständen von 1/2 Minuten bis zu mehreren Minuten während einer Stunde oder länger außerordentlich präzise unterbricht:

Etwa 1 Sekunde lang bewegt das Tier krampf- aber nicht ruckartig Kopf und Rumpf nach Art einer kleinen steifen Verbeugung, als wolle es erbrechen. Dabei wird der Bauch meist vorgetrieben, die Leber hinuntergedrückt und der unterste Teil des Brustkorbes auseinandergedrängt im Sinne einer krampfhaft vertieften und verlängerten Inspiration. Trotzdem steht gleichzeitig die Atmung exspiratorisch still, selbst beim tracheotomierten Tier, so daß dieser Stillstand nicht Folge eines Glottisverschlusses sein kann. Dieser Stillstand der Atemluft setzt schnell ein, ist vollständig, hält kurz an und hört schnell auf (44 - 48).

Da Reizgifte wie Akonitin, Veratrin oder Andromedotoxin auch peripher wirken, war ein Indiz für die Annahme gegeben, das RZ könne durch eine periphere Reizwirkung und somit durch ein reflexogenes Geschehen ausgelöst werden. In gezielten Versuchen, den reflektorischen Mechanismus des RZ zu beweisen, prüften PULEWKA und Mitarbeiter in Inhalationsversuchen zunächst das als reflexogen wirksam bekannte HCN und in der Folge auch Reizgase wie NH_3, SO_2, Br und CH_2O, die tatsächlich das RZ auslösen und die Annahme einer reflektorischen Wirkung bestätigen (47, 49).

Ebenso wie die injizierten und inhalierten reflexogenen Reizgifte und die Reizgase nicht spezifischer reflexogener Wirkung lösen Parasympathikomimetika wie Physostigmin und E 605 das RZ aus (48).

Narkose hebt die Rumpfbewegung nach allen und den Stillstand der Atemluft nach den injizierten Stoffen auf (44, 48). Ob Narkose auch nach inhalierten Stoffen den Stillstand der Atemluft aufhebt, ist noch nicht untersucht.

Deutung

Das RZ wird durch einen kurzdauernden reflektorischen Bronchialverschluß (Sekundenbronchialverschluß) ausgelöst und besteht in einer dadurch reflektorisch

ausgelösten gesteigerten, aber vergeblichen Atembemühung (47). Häufig beobachtete schnelle und weniger ausgeprägte Kopf-Rumpf-Bewegungen können als Folge kürzerer oder unvollständiger Bronchialverschlüsse gedeutet werden. Dafür sprechen einmal Versuche mit Nervenreizstoffen wie Veratrin und Andromedotoxin und mit Parasympathikomimetika, bei denen das Auftreten schneller ablaufender RZ einwandfrei als nur graduell vom normalen RZ unterschieden beobachtet wurde (49a). Dafür sprechen außerdem meine quantitativen Versuche über die Auslösung des Sekundenbrochialverschlusses durch inhalierte Reizstoffe.

2.2 Auslösung des RZ durch Reizgase

Unter den geprüften Reizgasen haben die am stärksten lokal reizenden Gase wie NH_3, SO_2, Br und CH_2O die größte RZ-Wirksamkeit (47), während ein weniger stark lokal reizendes Gas wie Essigsäure (35)fast vollständig RZ-unwirksam ist (49). So liegt der Schluß nahe, die spezifische Wirkung des RZ sei aus der allgemeinen Reizgaswirkung ableitbar.

Reizgase (5, 19) schädigen meist nur die oberflächlichen Gewebeschichten, die dadurch hyperämisch oder sogar hämorrhagisch werden, und reizen die Schleimhäute zu stärkerer Sekretion. Bei schwerer Reizung schwillt das Gewebe an, und bei schwerster akuter Reizstoffwirkung auf die tieferen Atemwege wird im Alveolargebiet die Semipermeabilität der Gefäßwandungen derart geschädigt, daß Exsudat in erheblicher Menge austritt, Alveolen und Bronchiolen verstopft und in die kleineren und sogar größeren Bronchien aufsteigt. Hier mischt es sich mit Luft, wodurch Rasseln entsteht und Schaum aufquillt. Kann das Exsudat nicht völlig resorbiert werden, legt es sich als fibrinöse Membran auf die Tracheal- und Bronchialschleimhäute. Dies ist die wichtigste Folge der Reizgaswirkung. Außerdem bewirken aber Reizgase reflektorische Konstriktion der Bronchiolen (54), in deren Folge und in Folge von abgestoßenen Schleimhaut- und Fibrinfetzen sich in der ödematösen Lunge atelektatische und emphysematöse Herde bilden (5, 19). Myotrope Konstriktion der Bronchiolen wird für Schwefeldioxyd vermutet (7).

Reizgase also verengen, verlegen oder verschließen die Bronchiolen und kleinen Bronchien durch geschwollene Schleimhäute, angesammeltes Exsudat, abgestoßene Schleimhaut- und Fibrinfetzen und durch länger anhaltende neurogene oder myotrope Spasmen. Da sich unter diesen Einwirkungen die Bronchien nicht überall und nicht gleichzeitig verschließen und ihre ursprüngliche Weite nur langsam, wenn überhaupt, zurückfinden, können sie - bei gleichzeitig forcier-

ter Inspirationsbewegung - keinen Stillstand der Atemluft bewirken, der schnell einsetzt, vollständig ist, kurz anhält und schnell aufhört, wie er dem RZ zugrundeliegend nachgewiesen wurde (47).

Daher sind diese Reizgasantworten entweder gar nicht oder nur als Hilfsmechanismen RZ-wirksam. Ähnliches dürfte für die unter Reizgaseinwirkung wahrscheinlich verstärkte Bronchialperistaltik gelten (54).

Die spezifische RZ-Wirkung ist somit aus der allgemeinen Reizgaseinwirkung nicht ableitbar.

Diesen Schluß bekräftigen meine Versuche mit Äthylacetat: es führt in so schwach lokal reizenden Konzentrationen zum RZ, daß es die allgemein lokal reizende Wirkung als Ursache ausschließt.

Vielmehr bestätigen diese Versuche und die auffallende Präzision des RZ-Ablaufs die Annahme einer reflektorischen Bronchokonstriktion, die wiederum reflektorisch, das RZ vermutlich im Sinne einer Atembemühung auslöst (47, 49).

2.3 Der reflektorische Bronchialverschluß

Maximale Bronchokonstriktion ist nur dort möglich, wo Knorpel und Faserhaut fehlen, aber eine genügend wirksame Muskulatur vorhanden ist.

Für die menschliche Lunge gilt folgendes: Die letzten Knorpel des Bronchialbaumes sind die Reiterknorpel in den Teilungsstellen am Übergang in die Bronchioli terminales. Die Faserhaut endigt in ihrer Schleimhaut. Muskelbündel in flachen Schraubentouren können die Bronchioli terminales und alveolares nahezu ringförmig einschnüren. Muskelbündel in verschieden steilen Schraubentouren umgeben die Ductus alveolares und bilden sich winklig überkreuzend in den Alveolareingängen Muskelringe. In einem kontrahierten Ductus alveolaris kann die Lichtung fast bis zur Berührung der Alveolareingangsringe verkleinert sein, wobei die Alveolareingänge selbst gerade noch Kapillarweite haben. Erst in den Alveolen am weitesten abseits der Bronchioli fehlen solche muskulösen Eingangsringe (24).

Angenommen, daß die Lunge der Nager im Prinzip ähnlich gebaut ist, wie die der Menschen, so kann gesagt werden: Maximale Bronchokonstriktion ist beim RZ möglich in dem Bereich von den Bronchioli terminales bis zu den Alveolareingängen. Fraglich ist allerdings, ob die eher träge glatte Muskulatur den RZ-Ablauf von 1 - 2 Sekunden bewirken kann. Ohne sicheren Beweis wird dies be-

hauptet; denn ohne einen reflektorischen Bronchialverschluß ist der kurz anhaltende Stillstand der Atemluft bei gleichzeitig forcierter Inspirationsbewegung nicht denkbar.

Da die glatte Muskulatur der Lunge Erfolgsorgan dieses Reflexes ist, bildet der Vagus seinen efferenten Schenkel. Wo liegt der Angriffspunkt der Afferenzen, und welchen Weg nehmen sie? Hinweise vielleicht analogen Geschehens geben folgende Versuche:

I.v. injiziertes Veratrin führt zu erhöhter Entladungsfrequenz einer Lungenvolumfaser durch Erregung der Lungendehnungsrezeptoren, d.h. bei spontaner Atmung zu verlängerter exspiratorischer Pause (38). Abkühlen beider Vagi über 2 Minuten auf 10° C blockiert die Impulse der Dehnungsrezeptoren und schaltet diesen Einfluß des Veratrins aus (12). Die entsprechende Wirkung bestimmter Amidine (13, 14) aber hebt erst Abkühlung der Vagi unter 3° C auf (12).

Offensichtlich ist der Angriffspunkt dieser Reizstoffe peripher vagal. Als chemosensible Rezeptoren dürfen für Veratrin die in der Nähe der Pleura visceralis gelegenen Dehnungsrezeptoren gelten, während für die Amidine andere, unter normalen physiologischen Bedingungen möglicherweise chemosensibel reagierende Rezeptoren anzunehmen sind, die gleichfalls ihre Impulse in den afferenten Vagus leiten.

Rezeptoren vagaler Atemsteuerung sind auch durch inhalierte Reizstoffe erregbar, wie Ätherinhalationsversuche zeigen (60).

Obwohl diese Hinweise nur über den BEZOLD-JARISCH- und den HERING-BREUER-, nicht aber über den Bronchialverschlußreflex aussagen, könnte doch für diesen Reflex ein ähnlicher Weg in Frage kommen, den Impulse in oder der Nähe der Lunge gelegene Rezeptoren über den Vagus vermitteln. Diese Vermutung bestätigt nicht nur die RZ-Wirksamkeit des injizierten reflexogenen Reizstoffes Veratrin, sondern auch dieselbe RZ-Wirksamkeit des inhalierten reflexogenen Reizstoffes Blausäure; denn Cyanid reizt derart spezifisch Chemorezeptoren; daß es geradezu als Testsubstanz chemosensibler afferenter Systeme dient (26, 27).

Schließlich darf ein solches Reflexgeschehen auch für die bronchialverschließende Wirkung der Reizgase in Betracht gezogen werden, da deren lokale Reizung den Bedingungen dieses Verschlusses nicht genügt.

3 ALLGEMEINE TOXIZITÄT DER GEPRÜFTEN GASE UND IHR WIRKUNGSMECHANISMUS AUF NERVEN

3.1 Schwefeldioxyd

Die unterste Toleranzgrenze niedriger aber lang anhaltender SO_2-Einwirkungen ist noch nicht genügend erforscht. Daher wurde vorsichtshalber vor einigen Jahren der MAK-Wert von 10 auf 5 ppm erniedrigt. Ob diese 5 ppm SO_2 bei achtstündiger Einatmung am täglichen A beitsplatz noch schädigen, ist bis jetzt nicht nachgewiesen, aber auch nicht unwahrscheinlich; bestimmte Witterungen mit erhöhter Rauchdichte und SO_2-Konzentrationen von mehr als 0,2 ppm verschlechtern das Befinden von Patienten mit chronischer Bronchitis (33).

Menschen können SO_2 in Konzentrationen unter 1 ppm nicht wahrnehmen und knapp über 1 ppm nicht eigentlich riechen, sondern eher schmecken oder als irgendwie fremdartig empfinden (28). Erst 2 - 5 ppm sind subjektiv identifizierbar (28), Konzentrationen, die bereits die Nasenschleimhaut reizen (32). Zwei von zehn Versuchspersonen, die an SO_2 nicht gewöhnt waren, mußten einen Versuch mit 10 ppm nach wenigen Minuten wegen schwerer Bronchospasmen abbrechen (32). Trotz recht unangenehmer Reizung der Nase bei 14 - 15 ppm und Nießen und Husten ab 30 ppm (34), gelang es YAMADA (65) im Selbstversuch, 240 ppm eine halbe Stunde zu inhalieren, wobei ihn der Geruch, sehr starke Sekretion der Nasenschleimhaut, heftiges Nießen, Augenschmerzen und heftige Tränensekretion belästigten. KISSKALT (39) konnte bei 300 ppm nicht mehr richtig durchatmen, und OGATA (42) bei 500 ppm keinen Atemzug mehr schöpfen Die genannten Autoren haben sich an Konzentrationen versucht, die bei etwas längerer Einwirkung lebensgefährlich sind (25, 36).

Dauernde SO_2-Inhalation soll eine chronische Entzündung der Atemschleimhaut und damit einen zähen Schutzfilm bewirken (23). So wird man, obwohl SO_2-gewohnte Versuchspersonen auf 30 - 40 ppm wie SO_2-ungewohnte auf 10 - 20 ppm reagieren (35), nicht von einer echten Gewöhnung sprechen können. Gewisse Gewöhnungserscheinungen indessen sind belegt durch Untersuchungen an Arbeitern einer Elektrogießerei, in der ein vermuteter Mindestgehalt von 15 ppm SO_2 in der Atemluft nicht selten beträchtlich überschritten wurde (29).

Mäuse verenden bei 640 - 10 900 ppm SO_2 nach 20 - 120 min. im Versuch (33). Sie überstehen 25 ppm täglich 6 Stunden über 15 Tage, nicht aber 50 ppm täglich 6 Stunden über 30 Tage (59). Etwas resistenter sind Kaninchen und Meerschweinchen, die einen Monat lang täglich 6 - 7 Stunden 50 ppm SO_2 inhalieren können, ohne daß sie eine gesteigerte Anfälligkeit gegen Infektionskrank-

heiten zeigen (50).

Sektionsbefunde sind Hyperämie und Epithelablösbarkeit in der Trachea, verschleimte Bronchien und emphysematöse, ödematöse und hämorrhagische Veränderungen in der Lunge (65 u.a.).

Von 1 ppm SO_2 mit S^{35} markiert werden über 90 % absorbiert, davon der größere Teil in den oberen Atemwegen, so daß normalerweise nur ein stark reduzierter Betrag in die Lunge gelangt, Immerhin wird diese kleinere Menge schnell weiter verteilt und zunächst hauptsächlich in Pharynx, Trachea, Lungen und Lymphknoten des Hilus gefunden. Von dort gelangt es in sämtliche Gewebe des Körpers (6, 7).

Schwefeldioxyd wird von der feuchten Oberfläche der Gewebe als schweflige Säure gelöst und zu Schwefelsäure oxydiert (22, 42, 51). Der toxische Wirkung des SO_2 liegt die toxische Wirkung der H_2SO_4 zugrunde, die beträchtlich über der des SO_2 liegt (1, 2, 3, 4, 28, 50, 57). Die Oxydation soll sehr schnell vor sich gehen (42, 51), vielleicht dennoch genügend langsam, daß es der Alkalireserve gelingt, die Säure zu neutralisieren und dadurch zu entgiften. Erst wenn das Angebot der freien Säure eine bestimmte Grenze übersteigt, kommt vermutlich der Entgiftungsprozeß nicht mehr nach, so daß die Säure ihre toxische Kraft voll entfalten kann. Dazu braucht es eine große Menge SO_2, aber nur eine wesentlich kleinere Menge H_2SO_4.

Die Schwefelsäure hat zwei bestimmte toxische Wirkungen (3):

1. Atemschwierigkeiten, für deren Ausmaß die Konzentration der entscheidene Faktor ist; denn hohe H_2SO_4-Konzentrationen töten in kurzer Zeit, niedrige in langer nicht,

2. Lungenschäden, für deren Ausmaß das c x t-Produkt der entscheidende Faktor ist; denn additive Toxizität zeigen verschieden lange Expositionen bei konstant niedriger Konzentration.

Über den Wirkungsmechanismus von SO_2 auf Nerven wird vermutet, daß SO_2 die Nervenendigungen in den Bronchien stimuliere, worauf eine reflexogene Bronchokonstriktion folge. Daneben sei eine direkte konstriktorische Wirkung auf die glatte Muskulatur zu erwägen (7). Die Inhalation von SO_2 von 200 bis 850 ppm zeigt an narkotisierten Hunden durch Atropin blockierbare und nicht blockierbare Bronchokonstriktion, aber auch sofort und verzögert einsetzende Bronchodilatation, wobei die lokale Wirkung in der sofort einsetzenden Bronchodilatation zu suchen sei, "because of its immediate onset" (52).

3.2 Äthylacetat

Die niedrige Toxizität des Äthylacetats bewirkt schwache Depression des ZNS, mäßige Dyspnoe und geringe lokale Reizung (41). Noch bei 280 ppm empfindet der Mensch nichts als den frischen obstartigen Geruch (18). 400 ppm reizen zwar schon Augen, Nase und Rachen (40), aber diese Reize sind selbst bei zehnfacher Menge, bei 4 000 ppm, schwach zu nennen (18).

Mäuse, die 17 Stunden 2 000 ppm ausgesetzt sind, atmen mühsam und pressen die Augen zu (8). 5 000 ppm bei Mäusen und 12 000 ppm bei Katzen in 5 Stunden sind die narkotisierenden Grenzkonzentrationen. Bei 9 000 - 21 000 ppm fallen Mäuse nach 1 Stunde in tiefe Narkose (18). Dabei treten reversible Hornhauttrübungen auf (18). Von 8600 ppm an geht die Mehrzahl der Mäuse zugrunde, wobei die Sektion häufig leichtes Lungenödem ergibt (18). 10 000 bis 20 000 ppm bewirken Seitenlage nach 45 min. Wenn zu diesem Zeitpunkt der Versuch abgebrochen wird, übersteht ein Teil der Mäuse, ein anderer Teil verendet sofort, ein dritter verendet bis zu 24 Stunden danach (8).

65 Tage lang je 4 Stunden 2 000 ppm Äthylacetat rufen an Meerschweinchen noch keine deutlichen Schädigungen hervor (53), während 7 Tage lang je 6 Stunden 4 200 - 4 400 ppm Katzen zu Freßunlust führen, wovon sie sich aber innerhalb weniger Tage völlig erholen (18).

In der Lunge einer Katze, die 6 Minuten nach 45minütigem Versuch mit 21 000 ppm verendet war, fanden sich einzelne ödematöse und hämorrhagische Herde und hyperämische Schleimhäute der Atemwege (18).

Äthylacetat wird zunächst verseift. Unbekannt sind die weiteren Metaboliten und unbekannt ist, auf welchem Weg und in welcher Weise es ausgeschieden wird (41).

Über den Wirkungsmechanismus des Äthylacetats gibt ein Vergleich der Acetester der aliphatischen einwertigen Alkohole gewissen Aufschluß: Unter diesen Alkoholacetaten reizt lokal und narkotisiert Methylacetat am schwächsten, reizen lokal und narkotisieren Äthyl- und n-Prophylacetat etwas stärker und n-Butyl- und i-Amylacetat weitaus am stärksten (18).

In dieser Acetester-Reihe homologer Alkohole fällt mit steigendem Molekulargewicht die Flüchtigkeit, die Wasserlöslichkeit und die Verseifungsgeschwindigkeit (56) und steigt mit dem Molekulargewicht neben Reiz- und narkotischer Wirkung der Kochpunkt (18, 41). Danach müßte mit steigendem Molekulargewicht die Akkumulation an den mukösen Membranen der Augen und des Respirationstraktes begünstigt und somit die Reizwirkung dieser Ester eine Molekül-

funktion sein. Entsprechend narkotisieren die Ester am stärksten, welche die größte Stabilität gegen Hydrolyse haben.

Dennoch wirken diese Ester in der Form ihrer Spaltlinge: ein quantitativ gleiches Gemisch der Spaltlinge bringt ähnliche physiologische Wirkungen hervor wie der ungespaltene Ester (66).

Der Wirkungsmechanismus der Alkoholacetate beruht auf dem seiner Spaltlinge und entfaltet sich nach der Akkumulation einer genügend hohen Zahl von Molekülen. Daher sind Acetester der höheren Homologe wirksamer als der niedrigeren, was offenbar hauptsächlich abhängt von der Löslichkeit und der Verseifungsgeschwindigkeit.

Mit diesem Schluß stimmen Versuchsergebnisse der atemreflektorischen Wirkung überein (18): Reizen die Ester vorwiegend die oberen Atemwege, werden Atemvolumen und -frequenz herabgesetzt und zwar: vorübergehend durch 3 300 ppm Methyl-, 2 800 ppm Äthyl- und 2 500 ppm n-Propylacetat, hingegen länger anhaltend durch 2 100 ppm n-Butyl- und 1 900 ppm i-Amylacetat. Reizen die Ester nur die tiefen Atemwege - Inhalation durch eine Trachealkanüle -, vermehrt sich die Atmung.

Schließlich und im möglichen Zusammenhang mit der "Reaktionstheorie" von WINTERSTEIN (63) sei beachtet, daß die Verseifung neben zellulärer Acidose zu einer Acidämie führt, die nach Inhalation größerer Estermengen nicht mehr kompensiert werden kann. Der p_H verschiebt sich zur sauren Seite, um so mehr, je höher die Verseifungsgeschwindigkeit der Ester und je weiter das Vergiftungsbild fortgeschritten ist (18): Sobald Methylacetat zu Gleichgewichtsstörungen der inhalierenden Katze führt, hat sich der p_H um - 0,2 verschoben, bleibt sie liegen um - 0,7 und im reflexlosen Stadium um - 0,95. So scheint die Reflexlosigkeit durch Methylacetat weniger eine Narkose, sondern eher eine Säurevergiftung des Blutes zu sein.

Da die p_H-Verschiebung beim ungleich wirksameren n-Butylacetat wesentlich geringer ist (18), verursacht die Blutreaktion die reflexogene Wirkung nicht.

3.3 Blausäure

Tödliche Absichten gegen sich selbst und gegen andere sind die wichtigsten Gründe der Cyanidvergiftung. Cyanid erregt reflektorisch über Chemorezeptoren des Glomus caroticum das Atemzentrum (26), das mit einer vorübergehenden intensiven Hyperpnoe antwortet und daher zunächst Inhalation größerer Gift-

mengen bewirkt. Das Bewußtsein ist unter diesem Umstand durch celluläre Hypoxie des ZNS schnell verloren (55). Der Tod erfolge durch Kreislaufversagen (43), möglicherweise auch durch Versagen der Atmung, das sei noch nicht entschieden (39).

Die tödliche Dosis liegt bei 1 - 1,5 mg/kg (21, 37). Der MAK-Wert der Blausäure ist 10 ppm (37), die geschätzte sichere Maximalkonzentration über mehrere Stunden 20 ppm (55). Dabei können sich allerdings schon leichte Symptome wie Schwindelgefühl, Übelkeit und Kopfschmerzen nach einigen Stunden zeigen (37). 50 ppm fügen zu diesen Symptomen Erbrechen und Herzklopfen nach etwa einstündiger Einwirkungszeit (36). 90 - 100 ppm über 1 Stunde sind bereits lebensgefährlich (19, 37), 110 - 135 ppm in 30 - 60 min. gelegentlich sofort oder später tödlich (36). 200 - 400 ppm sind innerhalb 30 min. (37), oft nach 6 - 8 min. tödlich (19). 2 000 ppm töten sofort (37).

Mäuse ertragen 40 ppm über 7 Stunden ohne ernstliche Folgen, verenden bei 110 ppm innerhalb 45 min. und bei 1 300 ppm innerhalb 1 - 2 min. (11). Dabei zeigen die Mäuse erst beschleunigte, dann erschwerte Atmung, Lähmung, Seitenlage, Bewußtlosigkeit, Krämpfe, Erstickungssymptome, Atemstillstand (19). Bezeichnend für die Wirkweise der Blausäure ist die äußerordentlich niedrige tödliche Konzentration und der relativ hohe MAK-Wert: der des harmloser scheinenden SO_2 ist halb so hoch. Gegenüber der toxischen Wirkung des SO_2 ist die der Blausäure streng reversibel, wenn die Konzentrationen etwa 20 ppm nicht überschreiten, so daß noch keine irreversiblen Schäden durch die celluläre Hypoxie möglich sind.

Das in subletalen Dosen absorbierte Cyanid wird in Thiocyanat überführt, dadurch entgiftet und als solches ausgeschieden (9).

Cyanid erregt bereits in extrem niedrigen Dosen reflektorisch das Atemzentrum (26). Werden die Chemorezeptoren des Glomus caroticum ausgeschaltet, zeigen 75-fache der vorher wirksamen NaCN-Minimaldosen nur gelegentlich einen Erfolg, selbst bei Injektion in die mit der Medulla oblongata in enger Verbindung stehende Arteria vertebralis (64). Der Schluß, die Empfindlichkeit des Glomus caroticum auf Cyanid sei weitaus größer als die des Atemzentrums (26), scheint zwingend, stimmt auch unter normalen physiologischen Bedingungen derart, daß Cyanid geradezu als Modell peripherer chemosensibler Reizung gilt, und ist dennoch widerlegt durch in die Cisterna pontis chemorezeptorenloser Hunde eingebrachtes Cyanid (61, 64): die zentrale Chemosensibilität entspricht der peripheren, sie bleibt nur normalerweise unwirksam, weil Cyanid die Bluthirnschranke nicht passieren kann.

Cyanid blockiert die Cytochromoxydase, hemmt dadurch die Oxydation und bewirkt eine celluläre Asphyxie, die der erregenden Wirkung der Hypoxie entspricht: auch O_2-Mangel stimuliert die Atmung über Chemorezeptoren des Glomus caroticum (16), und das Wirkungsbild der Hypoxie am denervierten Tier gleich dem der Cyanidinjektion in den Liquor bis in Einzelheiten (61). Erhöhter O_2-Druck durch reine Sauerstoffatmung hebt die während einer Cyanidinjektion am Sinusnerv abgeleiteten Aktionspotentiale auf (17).

Celluläre Hypoxie durch Hypoxämie oder durch Cyanid verschiebt die Reaktion zur sauren Seite wie auch Hyperkapnie. Deren chemosensible Wirkung steht im Einklang mit der allgemeinen Aussage, daß Acidose die Chemorezeptoren erregt, Alkalose hemmt (26).

Ein gemeinsamer Mechanismus liegt vor; denn Alkalose durch Ammoniakinjektion hebt selektiv die Impulse der Chemorezeptoren auf, die hervorgerufen waren durch Hypoxie, Hyperkapnie oder Cyanidämie, während Impulse von den Pressorezeptoren in gewohnter Weise ableitbar sind (17). Dieses Ergebnis spricht sehr zugunsten der "Reaktionstheorie" von WINTERSTEIN (62, 63), wonach die Atmung durch die cH im Inneren der Glomerula und im Liquor reguliert werde. Eine Schwankung der cH entstehe entweder im Inneren der Glomerula selbst oder werde durch primär hämatogene cH-Änderungen verursacht.

Nach i.v. Injektion von Cyanid steigt schnell die Milchsäurekonzentration im Blut und entsprechend die cH (20). Ob aber den Wirkungen durch Hyperkapnie, Hypoxie, Cyanid, Lactat einfach die Wirkung der erhöhten Blut-cH zugrunde liegt (21), bleibt sehr unsicher; denn die seltene und schwache Wirksamkeit stark CO_2-gesäuerter Ringerlösung bei Injektionen in die Cisterna pontis bildet ein Gegenargument (61).

Die Säurebildung durch Cyanid im Blut mag zusätzlich das Glomus caroticum reizen (16, 64), entscheidend aber ist der endoglomerogene cH-Anstieg durch Hemmung der Cytochromoxydase.

B VERSUCHE UND ERGEBNISSE

4 METHODIK

4.1 Versuchsanordnung

Als Versuchstiere dienten ausnahmslos vorher unbehandelte männliche weiße Mäuse mit einem Durchschnittsgewicht von 25,7 g. Pro Konzentrationsstufe wurden 10, pro Versuch 1 oder höchstens 2 Mäuse dem ruhenden Gasgemisch ausgesetzt in einer 28,3 l-Flasche, die außer der normalen oberen Öffnung unten seitlich einen Ansatzstutzen hatte.

Während Äthylacetat einfach in die Versuchsflasche einpipettiert und HCN in der Versuchsflasche aus KCN mit konzentrierter H_2SO_4 ausgetrieben werden konnte, erwies es sich als zweckmäßig, SO_2 gasförmig einzubringen: SO_2 wurde dargestellt durch Erwärmen von Kupferspänen mit konzentrierter H_2SO_4 im Überschuß und aufgefangen in einem Rundkölbchen, das ein Trockeneis-Methanol-Gemisch in einem Dewar-Gefäß kühlte. Zur Reinigung und zur bequemen Abfüllung wurde das SO_2 rückdestilliert in Ampullen, die sich mühelos zuschmelzen ließen, da SO_2 (F.: -72,5 °) im Trockeneis-Methanol-Bad (Kp.: -78,5 °) einfror und dadurch keinen Überdruck hatte. Zur Entnahme von gasförmigem SO_2 wurde ein erhitzter Polyäthylenschlauch über die ausgezogene Ampullenspritze gezogen und mit einem Quetschhahn verschlossen. Die Ampulle ließ sich leicht durch Abbrechen der Spitze öffnen.

Der Überdruck in der Ampulle bei Temperaturen kanpp unter 0 ° genügte, um den Stempel einer auf das andere Ende des Polyäthylenschlauches aufgesetzten geeichten Präzisionsspritze aus der Nullstellung bis zu der gewünschten ccm-Zahl zu drücken. Mit in die Spritze gedrückt wurden so die kleinen Luftmengen, die sich vorher im freien Stück des Verbindungsschlauches und im Ansatzrohr der Spritze befunden hatten. Durch rasches Ausdrücken und Wiederfüllen der Spritze konnte nahezu eine 100 %-Füllung der Spritze mit SO_2 als einigermaßen gesichert gelten. Unmittelbar danach wurde das SO_2 eingebracht.

Mit Hilfe eines Rührers, dessen Achse durch die obere Öffnung der Flasche geführt und mit einem Elektromotor verbunden war, konnte ein homogenes Gas-Luftgemisch hergestellt werden. Der Rührer lief auch während der Versuche mit sehr langsamen Touren weiter.

Auf Gasanalysen wurde verzichtet, da die Adsorptionsmengen an die Glaswand wegen der Größe des Gefäßes und der Höhe der benutzten Konzentrationen mutmaßlich gering waren. Möglich ist es allerdings, daß die effektiven Konzentrationen etwas niedriger sind als die angegebenen. Streng wurde darauf geachtet, daß vor Eingabe der Gase das Gefäß trocken war. Die Tiere ließen sich sehr schnell durch die untere Öffnung in das Gefäß setzen. Die dadurch verlorene Gasmenge wird verschwindend gering gewesen sein. Die Versuche dauerten einheitlich 10 Minuten. In dieser kurzen Zeit konnten die Gase nur in sehr kleinen Mengen von den Mäusen absorbiert und in exspirierter Feuchtigkeit und im Urin gelöst werden. Somit werden Fehler der Konzentrationen in der biologisch tolerablen Grenze geblieben sein.

4.2 Versuchsdauer

Die Versuchsdauer wurde auf 10 Minuten begrenzt, weil Vorversuche mit niedrigen Dosen nach Ablauf dieser Zeit kein erstmalig erscheinendes RZ mehr zeigten, und weil eine längere Versuchsdauer bei höheren Dosen eine nicht zu rechtfertigende Quälerei bedeutet hätte, besonders beim SO_2; denn Vorversuche ergaben, daß eine Versuchsdauer von 15 - 20 Minuten keine wesentlich geänderten Ergebnisse gebracht hätte, abgesehen von höheren RZ-Zahlen stark reagierender Tiere. Bei HCN tritt das RZ bereits in der 9. - 10. Minute seltener auf. Beim Äthylacetat änderte eine Versuchsdauer von 20 Minuten an dem Ergebnis nichts.

4.3 Auszählung des RZ

Während das RZ nach injizierten Reizstoffen eindeutig erkennbar ist, stellen sich der Beurteilung des RZ nach inhalierten Reizstoffen einige Schwierigkeiten entgegen. Neben einer Fülle von Atemreflexen, die ich im nächsten Kapitel beschreibe, zeigt sich ein sehr schnell ablaufendes RZ mit flacheren, häufig nur angedeuteten Bewegungen, die dem typischen RZ-Bild dennoch entsprechen. Dieses RZ-ähnliche Phänomen läßt sich zwar von den übrigen Atemreflexen abgrenzen, nicht aber immer vom RZ, da die Übergänge von diesem atypischen zum typischen RZ-Bild einerseits fließend sind, andererseits das RZ nach inhalierten Reizstoffen ohnehin meist etwas schneller abläuft und Veratrin-ähnlich nur bei hohen Dosen von SO_2 und HCN vorkommt.

Es fragt sich, ob das RZ von der schneller ablaufenden Form, die in folgendem als "rz" bezeichnet wird, prinzipiell zu scheiden ist, oder ob rz und RZ dasselbe Phänomen in gradueller Unterschiedlichkeit darstellen. Daher scheint es sinnvoll, die beiden Formen getrennt zu betrachten.

Da die Auszählung allein vom subjektiven Eindruck abhing, war die Scheidung in rz und RZ nicht ganz ohne Willkür möglich. Um die Notierung der RZ einigermaßen zu sichern, habe ich im Zweifelsfall immer ein rz angenommen.

5 VERSUCHSERGEBNISSE

5.1 Schwefeldioxyd

Versuche mit je einem Zehnerkollektiv von Mäusen über 10 Minuten in 100, 200, 300, 400, 500, 600 und 700 ppm SO_2 (100 ppm entsprechen 286 mg/m^3).

5.11 Allgemeines Verhalten

Auffiel eine ruckhafte Bewegung des Oberkörpers bei fast allen Mäusen und bei jeder Konzentrationsstufe. Die mittlere Latenzzeit des ersten Auftretens dieser Bewegung liegt bei 100 und 200 ppm ungefähr bei 3 Minuten und tritt bei allen Mäusen beinahe gleichzeitig auf. Ab 300 ppm schwankt die Latenzzeit von wenigen Sekunden bis zu 7 Minuten. Sobald die Atmung stark behindert ist, zeigt sich diese Bewegung nicht mehr.

In den unteren Konzentrationsstufen (100 - 300 ppm) bleibt das Interesse an der Umwelt in den ersten fünf Minuten normal, während in der zweiten Versuchshälfte die Tiere leicht apathisch werden und auf einer Stelle hocken bleiben. Die ruckhaften Bewegungen des Oberkörpers hören auf, die Atemfrequenz ist etwas vermindert.

In den höheren Konzentrationsstufen tritt die Apathie nach einer kurzen sehr unruhigen Phase schneller auf. Schwere Atembehinderung mit nachfolgender Cyanose ist die Regel. Nicht nur wird die Atemfrequenz gemindert, sondern die Mäuse scheinen gegen einen schweren Widerstand anzuatmen, meist mit einem Knackgeräusch, vermutlich der Glottis, verbunden und mit Schaumbildung an Schnauze und Nasenlöchern. Dazu Speichelfluß. Einige Mäuse fielen in Schnappatmung.

Dieses Bild schwer gehinderter Atmung blieb nach Versuchsende erhalten, und es dauerte bis zu einer Stunde in frischer Luft, während der auch RZ noch zu sehen waren, bis die Mäuse sich erholt hatten. Einige bekamen Husten, der aber stets binnen 24 Stunden wieder verschwand.

So allgemein diese Symptome auch auftraten, einige Mäuse, selbst noch bei 600 ppm, zeigten keine der beschriebenen Reaktionen und machten nach Versuchsende einen völlig normalen Eindruck.

5.12 rz- und RZ-Verhalten

In Tabelle I ist das Versuchsergebnis der rz- und RZ-Wirksamkeit des SO_2 zusammengefaßt. Darin bedeutet:

Tab. I:

Die rz- und RZ-Reaktion von Mäusen auf Schwefeldioxyd (Abkürzungen s. Kap. 5.12)

A	B					C		D	
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	rz	RZ	rz	RZ
100 ppm SO_2									
1.			1				1		5'10
2.					1	1		9'30	
200 ppm SO_2									
1.			2			2		5'10	
2.			1			1		5'40	
300 ppm SO_2									
1.	1	1	2			1	3	1'50	2'40
2.		1					1		3'30
3.					1		1		8'30
4.		1	1 1			2	1	2'40	4'50
5.					1	1		9'40	
6.				1		1		6'10	
7.		1		2		3		3'50	
8.	1	1	1			2	1	1'10	2'00
9.				1		1		6'30	
10.					1	1		9'40	
						12	7	5'11	4'18

Tab. I (1.Forts.):

A	B					C		D	
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	rz	RZ	rz	RZ
400 ppm SO_2									
1.		1			1	1	1	2'40	9'50
2.					1		1		8'20
3.					3		3		8'10
4.		3	1			4		2'50	
5.			2 2	1		3	2	4'50	4'20
6.		1	1			2		3'50	
7.	1	1				2		1'40	
						12	7	3'10	7'40
500 ppm SO_2									
1.			1	1	1		3		4'20
2.		2	1 2	1		2	4	4'40	2'10
3.		1			1	1	1	2'20	9'50
4.	1	1	3	1		6		1'50	
5.			2 1	1		3	1	5'20	4'50
6.		2	1	1	7	3	8	2'50	7'40
7.		1	2		1	3	1	2'40	9'40
8.			1	1		2		5'50	
						20	18	3'37	6'25

Tab. I (2.Forts.):

A	B					C		D	
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	rz	RZ	rz	RZ
600 ppm SO_2									
1.	1	1			2	1	3	3'20	1'40
2.			1 1	1 8	8	2	17	5'40	4'40
3.	1	1 6	1	3	1 6	4	15	1'40	2'30
4.	2	3				5		1'30	
5.		2	1	2	1	4	2	2'20	6'40
6.	2	4	2		1	9		1'40	
7.	2	1		2		5		0'40	
8.	1	5	3	3	13	6	19	1'40	4'00
9.			1		10	1	10	5'30	8'30
						37	66	2'40	4'40
700 ppm SO_2									
1.	1	3	1	9	15	4	25	1'40	5'30
2.	2	3	3	5	15	5	23	0'30	5'20
3.			2	2	9		13		4'00
4.		3	1	5	17	3	23	2'30	4'30
5.	2	1		1		2	2	1'40	3'40
6.		1		1			2		3'30
7.					2		2		8'20
8.		1	1	2	7	2	9	3'30	7'20
9.			2	1		3		4'20	
10.	1	5	1	3	18	6	22	1'50	5'20
						25	121	2'17	5'18

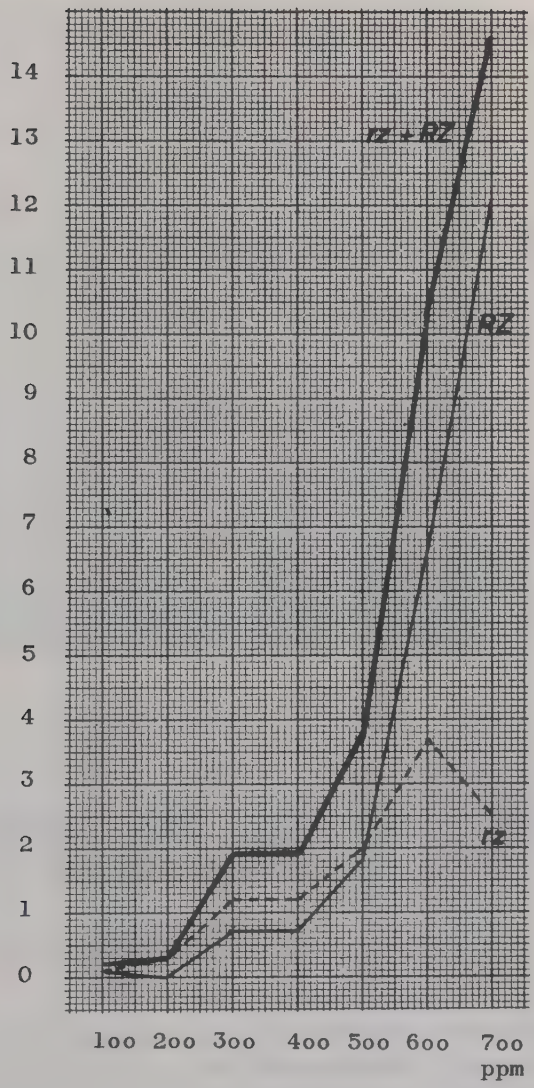

Abb. 1:

Die rz, RZ und rz+RZ von Mäusen in Abhängigkeit von der SO_2- Konzentration (eingezeichnet Mittelwerte von jeweils 10 Mäusen)

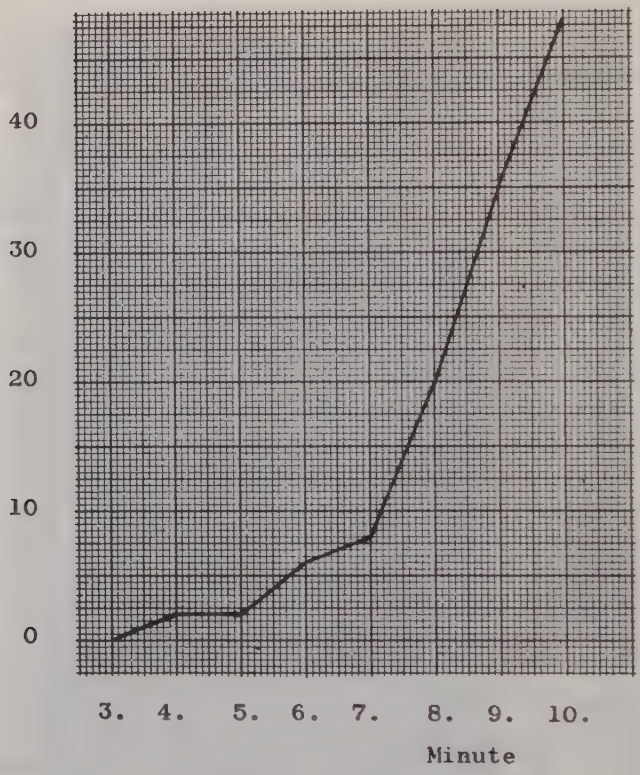

Abb. 2:

Anzahl der RZ pro Minute aller reagierenden Mäuse aus einem Zehnerkollektiv bei 700 ppm SO_2

A = Numerierung der Mäuse, die positiv reagiert haben
B = Anzahl der rz und RZ (unterstrichene Zahl) in je zwei Minuten
C = Gesamtzahl der rz und RZ der einzelnen Maus
D = Latenzzeit bis zum Auftreten der ersten rz und RZ

Den Konzentrationsstufen mit größerer Wirkung ist unter C die rz- und RZ-Summe aller Mäuse und unter D die mittlere Latenzzeit bis zum Auftreten des ersten rz und RZ angefügt.

In Abbildung 1 ist die Dosenwirkung pro Konzentrationsstufe dargestellt, bezogen auf die mittlere Anzahl der rz, der RZ und der Summe beider Phänomene von jeweils 10 Mäusen. In Abbildung 2 ist die SO_2-Wirksamkeit bei 700 ppm pro Minute dargestellt, bezogen auf die RZ-Summe aller reagierenden Mäuse.

In den folgenden Anmerkungen zu den höheren Konzentrationsstufen sind die Mäuse in derselben Weise numeriert wie in Tabelle I.

600 ppm

Die Mäuse mit hoher RZ-Reaktion, also 2., 3., 8. u. 9. begannen zwischen 8'00 und 8'30 mit Schnappatmung, die in regelmäßigen Abständen von RZ unterbrochen wurde, die in ihrer Ausprägung den Veratrin-RZ gleichkamen. An diesem Bild änderte sich bis einige Minuten nach Versuchsende nichts.

700 ppm

Bei dieser Dosis gilt Entsprechendes für 1. - 4. u. 10., nur daß sich der Beginn der Schnappatmung um eine Minute vorverschoben hatte, und Schnappatmung und RZ bis zu einer Viertelstunde nach Versuchsende anhielten.
Von den übrigen Mäusen mit geringerer RZ-Reaktion bei 600 und 700 ppm fiel keine in Schnappatmung.

5.13 Sektionsbefunde

400 ppm

1. : getötet 8' nach Versuchsende: die Lunge blaßrosa, völlig normal aussehend, Lungengewicht normal (= 128 mg / 20 g Körpergewicht (30 a)).

2.: getötet 5' nach Versuchsende: Blut schaumig, Lunge dunkelrot gefärbt mit zahlreichen Blutherden, Lungengewicht an der oberen Grenze normaler Werte.

500 ppm

2.: getötet 5' nach Versuchsende: Lunge etwas dunkler als normal, etwas blutfleckig.

3.: getötet 5' nach Versuchsende: entsprechend.

700 ppm

5.: getötet 2' nach Versuchsende: entsprechend.

6.: getötet 1' nach Versuchsende: Lunge kaum blutfleckig.

10.:getötet 1' nach Versuchsende: Blut etwas schaumig, Lunge dunkelrot mit sehr starken Blutflecken, Lungengewicht 322 mg (bei 31,0 g Körpergewicht).

Histologische Schnitte dieser Mäuselungen sind angefertigt. Auf ihre Besprechung kann verzichtet werden, da abgesehen von den bekannten Reizgasfolgen nichts Auffälliges zu sehen war.

5.14 Narkoseversuche

115 nicht narkotisierte Mäuse zeigten nach 20 µg Veratrin pro 20 g Maus sc. im Schnitt 125 RZ. 10 Mäuse, mit 6 mg Chloralhydrat pro 20 g Maus narkotisiert, ertrugen nach entsprechender Veratrin-Injektion keine Seitenlage mehr und zeigten im Schnitt 93 RZ. Erst wenn mehr als 10 mg Chloralhydrat pro 20 g Maus gegeben wurde, sank die RZ-Zahl gegen null (15).

Während 9 von 10 nicht narkotisierten Mäusen bei 700 ppm SO_2 RZ-positiv reagierten, reagierten 10 von 10 Mäusen negativ, die 30 Minuten nach Injektion von 6 mg Chloralhydrat pro 20 g Maus 700 ppm SO_2 für 10 Minuten ausgesetzt waren. Zwei der Mäuse ertrugen auch während der SO_2-Inhalation Seitenlage, die übrigen zeigten eine nur leichte Minderung und Kürzung der anfänglichen Unruhe, verhielten sich dann nicht narkotisierten Mäusen derselben Konzentrationsstufe ähnlich. Ruckhafte Bewegungen bei 3 Mäusen. Kein rz, kein RZ, Bradypnoe zwar, aber keine ausgeprägte Atembemühung, wie sie bei 7 von 10 nicht narkotisierten Mäusen zu beobachten war. Entsprechende Narkotisierbarkeit zeigten auch grob qualitative Versuche mit Äthylacetat und HCN.

5.2 Äthylacetat

Versuche mit je einem Zehnerkollektiv von Mäusen über 10 Minuten in 400, 500, 600, 700, 800 und 900 ppm $CH_3COOC_2H_5$ (100 ppm entsprechen 393 mg/m^3).

5.21 Allgemeines Verhalten

Im Gegensatz zu den SO_2-Versuchen lagen die hier gebrauchten Dosen derart weit unterhalb schwerer Toxicität, daß es zu keinen allgemeinen Reizerscheinungen kam bis auf zugekniffene und tränende Augen bei einigen Mäusen durch 700 - 900 ppm. Auffällig war vielmehr eine große Zahl von Atemreflexen. Eine Einteilung der beobachteten Phänomene sei versucht. Ich mußte sie etwas gewaltsam vornehmen, da die Übergänge völlig fließend sind:

1. Zucken des Kopfes
2. Rucken des Oberkörpers
3. Kurzes Schnappen (aber nicht Schnappatmung)
4. "Gähnen" - länger anhaltendes Aufreißen der Schnauze als 3.
5. Kurzes Zurückziehen des Felles
6. Kombination von 3. oder 4. mit 5.
7. rz
8. RZ

Bei 400 ppm zeigen sich diese Phänomene in der angegebenen Reihenfolge mit abnehmender Häufigkeit. Je höher die Konzentration, desto seltener treten sie auf und desto mehr verschiebt sich die Häufigkeit von den ersten auf die letzten Glieder der Reihe. Bei 800 ppm sind sie fast verschwunden.

Tab. II:

Die rz- und RZ-Reaktion von Mäusen auf Äthylacetat (Abkürzungen s. Kap. 5.12)

A	B					C		D	
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	rz	RZ	rz	RZ
400 ppm Äthylacetat									
1.				2		2		6'30	
2.					1	1		8'10	
3.				1	1	2		7'35	
4.				1		1		7'30	
5.				1		1		7'50	
						7		7'35	
500 ppm Äthylacetat									
1.			1	1		2		5'50	
2.			1		1	1	1	8'10	5'10
3.					2	2		8'20	
4.				1		1		6'40	
						6	1	7'15	5'10
600 ppm Äthylacetat									
1.		2	1	2		2	3	3'40	5'10
2.					1	1		8'20	
3.			1	2	1		4		5'20
4.			1	1		1	1	4'50	7'40
5.	2				1 1	1	3	8'30	1'20
6.	1 1	1	3 2	4 1	2	8	7	1'20	1'50
						13	18	4'26	5'53

Tab. II (Forts.):

A	B					C		D	
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	rz	RZ	rz	RZ
700 ppm Äthylacetat									
1.			1 1	2		1	3	5'10	5'40
2.	1	1					2		1'50
3.			1	2 1		2	2	6'20	4'15
4.				1	1	2		7'00	
5.		1				1		3'50	
						6	7	5'35	4'57
800 ppm Äthylacetat									
1.					1	1		8'30	
2.				2		2		7'10	
3.	1	1 2	1	1		3	3	1'50	2'50
900 ppm Äthylacetat									
1.				1		1		7'40	
2.			1		2	2	1	8'20	4'45

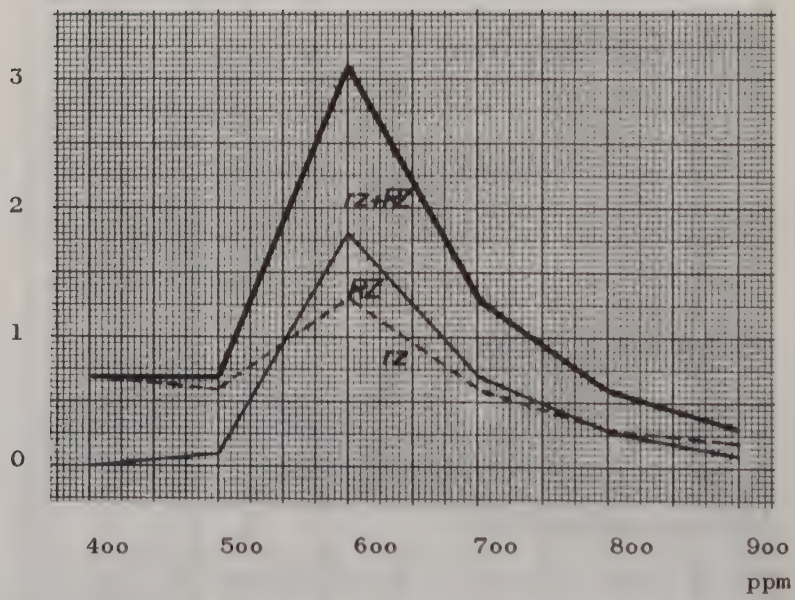

Abb. 3:

Die rz, RZ und rz+RZ von Mäusen in Abhängigkeit von der $CH_3COOC_2H_5$-Konzentration (eingezeichnet Mittelwerte von jeweils 10 Mäusen)

5.22 rz- und RZ-Verhalten

In Tabelle II ist analog der Tabelle I das Versuchsergebnis der rz- und RZ-Wirksamkeit des Äthylacetats zusammengefaßt.

In Abbildung 3 ist analog der Abbildung 1 die Dosenwirkung pro Konzentrationsstufe dargestellt, bezogen auf die mittlere Anzahl der rz, der RZ und der Summe beider Phänomene.

5.3 Blausäure

Versuche mit je einem Zehnerkollektiv von Mäusen über 10 Minuten in 200, 250, 300, 350 und 400 ppm HCN. (100 ppm entsprechen 121 mg/m^3).

5.31 Allgemeines Verhalten

Neben rz und RZ zeigte sich gelegentlich eine leichte zuckende Bewegung.

Bei 200 ppm zeigte die Mehrzahl der Mäuse neben mäßiger Bradypnoe keine sichtbaren Reaktionen. Bei 250 ppm atmeten alle Mäuse von der 2. - 4. Minute an deutlich verlangsamt. Einige nahmen Seitenlage ein, fünf begannen in der 5. - 7. Minute mit Schnappatmung. Bei 300 ppm setzte die Bradypnoe nach der 1. - 3. Minute ein, und bei 7 Mäusen verlangsamte sich die Atmung weiter bis hin zu flachem Schnappen in Abständen von 0,5 - 1 Sekunde. Dieselben Mäuse nahmen nach 3 - 5 Minuten unterbrochene oder dauernde Seitenlage ein. 1 Maus fiel bei 9 Minuten in Krämpfe. Diesem Bild entsprechen auch 350 bis 400 ppm, wobei sich die Abstände vom Versuchsbeginn bis zum Eintritt der Schnappatmung verringerten, bei 400 ppm bis auf 2 Minuten. Außerordentlich starke Cyanose war die Folge.

Eine Maus verendete bei 400 ppm nach 7 Minuten im Versuch. Alle übrigen erholten sich selbst bei dieser hohen Konzentration erstaunlich rasch und waren 30 - 60 Minuten nach Versuchsende von anderen Mäusen kaum oder gar nicht mehr zu unterscheiden.

Tab. III:

Die rz- und RZ-Reaktion von Mäusen auf Blausäure (Abkürzungen s. Kap. 5.12)

A	B					C		D	
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	rz	RZ	rz	RZ
200 ppm HCN - 250 ppm HCN									
1.	6	2	1	5		14		0'30	
2.	1		4 2			5	2	1'10	6'40
3.			3	2		2	3	6'20	5'30
4.	3				1	4		0'40	
5.				2		2		7'30	
300 ppm HCN						27	5		
1.			2				2		5'40
2.					2		2		9'10
3.			1	1	6 9	6	11	8'00	5'30
4.			1 1	13		1	14	4'30	5'50
5.			1			1		5'40	
6.	2					2		0'30	
7.	1		2	2	6 6	11	6	1'40	8'50
8.					1 3	1	3	9'20	9'30
						22	38	4'57	7'25

Tab. III (Forts.):

A	B					C		D	
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	rz	RZ	rz	RZ
350 ppm HCN									
1.			1		2	3		5'20	
2.		1	3	2 1	1 3	7	4	2'40	7'30
3.	3 3	1	2 8	1	2	9	11	0'20	0'50
4.				1	3	4		7'40	
5.			3	5	1	9		5'40	
6.			4 3	2	1	7	3	4'50	5'20
7.	4 2	1	5	1 2		11	4	0'20	1'00
8.	5		2	1 2		8	2	0'30	6'40
9.	1				5 6	6	6	0'40	8'50
						64	30	3'07	5'02
400 ppm HCN									
1.	1		2	4		3	4	0'30	7'00
2.	3	7 2	1 5			11	7	0'40	3'40
3.				4		4		6'10	
4.		2	5 2			7	2	3'50	4'30
5.	2			1		3		1'10	
6.			12	5	2	19		4'50	
7.	4 1	1	1	7	5	12	7	0'50	0'40
8.	2 4	1		exit		3	4	0'50	0'40
9.	4 4	4 2	9	2	1	20	6	0'20	0'35
10.		1 5	1	6 1		8	6	2'20	2'10
						90	36	2'09	2'45

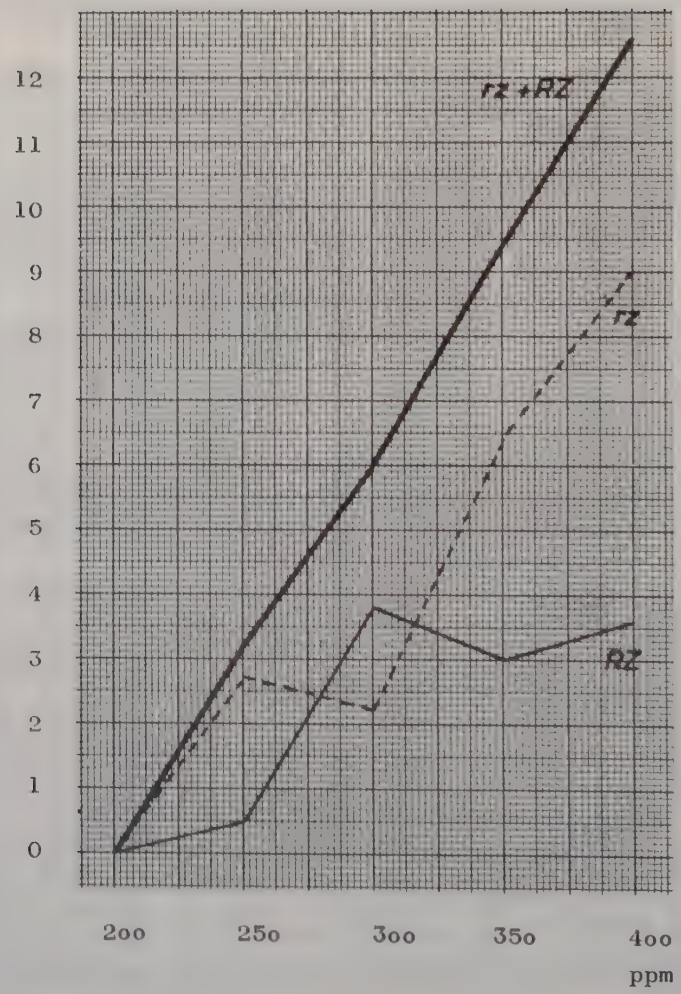

Abb. 4:

Die rz, RZ und rz+RZ von Mäusen in Abhängigkeit von der HCN-Konzentration (eingezeichnet Mittelwerte von jeweils 10 Mäusen)

5.32 rz- und RZ-Verhalten

In Tabelle III ist analog der beiden übrigen Tabellen das Versuchsergebnis der rz- und RZ-Wirksamkeit des HCN zusammengefaßt.

In Abbildung 4 ist analog den Abbildungen 1 und 3 die Dosenwirkung pro Konzentrationsstufe dargestellt, bezogen auf die mittlere Anzahl der rz, der RZ und der Summe beider Phänomene.

Auch bei HCN zeigten einige Mäuse Veratrin-gleiche RZ-Serien nur bei gleichzeitiger Schnappatmung und zwar bei: 300 ppm: 3. und 4.Maus, 350 ppm: 3.Maus. Doch war, wie bei SO_2, das Auftreten von RZ nicht an die Schnappatumung gebunden.

5 Mäuse reagierten RZ-positiv, ohne überhaupt in die Schnappatmung zu kommen. Bei 7 Mäusen trat das RZ vor der Schnappatmung auf, bei 2 gleichzeitig mit und bei 7 nach dem Auftreten der Schnappatmung.

6 DISKUSSION

6.1 rz und RZ

Die Frage, ob zwischen rz und RZ ein prinzipieller oder nur ein gradueller Unterschied besteht (Kap. 4.3), läßt sich aus den Ergebnissen der SO_2- und der HCN-Versuche beantworten:

Je höher die Stufe der SO_2-Konzentration, desto mehr tendieren die RZ in Zeitmaß und Ausprägung in das Veratrin-gewohnte Bild, keineswegs sprunghaft, sondern in ebenso fließenden Übergängen, wie sie zwischen rz und RZ sichtbar waren. In dem Maße, wie sich die RZ in stärkere Prägung und längere Dauer verlagerten, nahm die Häufigkeit der RZ zu und der rz ab. Die Abbildung 1 zeigt dies nachdrücklich: Die Summen von rz und RZ jeder Konzentrationsstufe bilden eine ausgewogene Dosenwirkungskurve. Dagegen verläuft in den höheren Konzentrationsstufen die RZ-Kurve etwas steiler, die rz-Kurve aber flacher und schließlich absinkend.

Bei den HCN-Versuchen herrscht die umgekehrte Tendenz vor. Während unter der Wirkung von SO_2 bei 600 ppm 4 Mäuse und bei 700 ppm 5 Mäuse Veratrin-gleiche RZ-Serien zeigten, reagierten unter der Wirkung von HCN bei 300 ppm 2 Mäuse und bei 350 ppm 1 Maus, aber bei 400 ppm keine Maus mehr in ent-

sprechender Weise. Wohl infolge einer beginnenden allgemeinen Hypoxie lief in den beiden höchsten der untersuchten HCN-Konzentrationsstufen das RZ schneller und flacher ab und näherte sich dadurch dem rz. Die rz- und RZ-Dosenwirkungskruve (Abb. 4) steigt linear an, während die RZ-Kurve eine rückläufige Tendenz zeigt. Die rz-Kurve steigt von Stufe zu Stufe mit nur angedeuteter Abflachung an.

Aus der Abbildung 1 ergibt sich ferner, daß auf den rz + RZ-wirksamsten Konzentrationsstufen von SO_2 die RZ-Kurve über und auf den weniger wirsamen Stufen unter der rz-Kurve liegt: das rz erscheint dann häufiger als das RZ, wenn SO_2 nicht in einer maximal wirkenden Dosis gegeben wird. Dieses Ergebnis bestätigt auch die Dosenwirkungskurve von $CH_3COOC_2H_5$ (Abb. 3). Daraus folgt:

Analog der Deutung des RZ als reflektorische Folge eines reflektorischen Bronchialverschlusses (47; Kap. 2.1) könnte das rz als reflektorische Folge eines kürzeren oder unvollständigen Bronchialverschlusses gedeutet werden. Diese Deutung stützt das eben genannte Ergebnis: werden die reizenden Gase nicht in ihrer maximal RZ-wirksamen Dosis gegeben, erscheint das rz häufiger als das RZ, weil die Bedingungen zu einem vollständigen und anhaltenden Bronchialverschluß nicht ausreichen.

Veratrin- und Andromedotoxin-Versuche ergaben einen nur graduellen Unterschied des rz vom RZ (49 a; Kap. 2.1). Dieses Ergebnis wird durch die quantitativen Versuche über die Auslösung des kurzdauernden reflektorischen Bronchialverschlusses durch inhalierte Reizstoffe bestätigt.

6.2 RZ-Abhängigkeit von der Reizstoffdosis

Wie sich in früheren Untersuchungen gezeigt hat, tritt das RZ in scharfer Abhängigkeit von der Dosis des Reizstoffes auf (44 - 46).

Nur für SO_2 gilt unter den untersuchten inhalierten Reizstoffen eine solche Dosenwirkung streng: es zeigt sich hier eine anwachsende RZ-Zahl einmal von Stufe zu Stufe der Konzentration (Abb. 1), zum andern auch innerhalb einer Stufe (Abb. 2) im Sinne des ct-Produktes. Jedoch spielt das ct-Produkt in diesen Versuchen eine untergeordnete Rolle. Die Wirkung hängt vorwiegend von der Konzentration ab.

Für die glockenförmige Äthylacetat-Dosenwirkungskurve fehlt mir eine zureichende Erklärung; denn es ist wenig wahrscheinlich, wenn auch nicht auszu-

schließen, daß Äthylacetat schon ab 700 ppm narkotisiert (Kap. 3.2).

HCN löst erst in Konzentrationen, die der tödlichen Dosis nahe liegen, das RZ aus. Zwar fällt die RZ-Zahl auf den höchsten der untersuchten Konzentrationsstufen wieder ab, aber die rz + RZ-Dosenwirkungskurve zeigt trotz der zu erwartenden Folge einer beginnenden Gewebshypoxie keine Tendenz der Rückläufigkeit.

Die mittleren Latenzzeiten bis zum ersten Auftreten des RZ schwanken bei den untersuchten Gaswirkungen erheblich und nehmen nur bei HCN mit steigender Konzentration deutlich ab. Ebenso deutlich nehmen die mittleren Latenzzeiten bis zum ersten Auftreten des rz mit steigender SO_2- und HCN-Konzentration ab.

6.3 Der reflektorische Bronchialverschluß

Das RZ wurde definiert als eine durch einen reflektorischen Bronchialverschluß ausgelöste reflektorische Atembemühung (47; Kap. 2.1). Für den reflektorischen Bronchialverschluß als RZ-auslösende Ursache sprechen folgende Gründe:

1. der Stillstand der Atemluft beim tracheotomierten Tier während einer forcierten Atembewegung (47; Kap. 2.1). - Der Nachweis, daß dies nicht nur für injizierte, sondern auch für inhalierte Reizstoffe gilt, steht zwar noch aus, doch spricht der völlig gleichartige Ablauf des RZ nach Reizgasinhalation und nach Injektion von Reizstoffen dafür, daß der Mechanismus in beiden Fällen derselbe ist.

2. Die auffallende Präzision des RZ-Ablaufs. - Diese Präzision schließt eine lokale, d.h. nicht reflektorische Wirkung als Ursache selbst bei SO_2 aus (Kap. 2.2), obwohl die lokale Reizwirkung dieses Gases beträchtlich ist, wie die Sektionsbefunde zeigen (Kap. 5.13). Die lokale Reizwirkung von $CH_3COOC_2H_5$ bleibt bei 400 - 900 ppm äußerst gering und ist bei HCN kaum vorhanden.

3. Die Narkotisierbarkeit (44, 47, 48; Kap. 5.14).

4. Die RZ-Wirksamkeit des reflexogen reizenden Cyanids.

6.4 Der Reflexweg des Sekundenbronchialverschlusses

Die glatte Muskulatur der Bronchien ist das Erfolgsorgan dieses Reflexes, daher bildet der Vagus seinen efferenten Schenkel. Sollten die Afferenzen ebenfalls den Weg über den Vagus nehmen, müßten in der Lunge gelegene Rezeptoren ihr Ausgangspunkt sein.

Die drei geprüften Reizstoffe wirken übereinstimmend durch eine intrarezeptorische Erhöhung der cH, und zwar SO_2 und $CH_3COOC_2H_5$ direkt und HCN indirekt durch Hemmung der Cytochromoxydase, die ihrerseits eine celluläre Asphyxie und dadurch eine Verschiebung der Reaktion zur sauren Seite bewirkt. (Damit soll nicht gesagt sein, daß nur durch eine intrarezeptorische Erhöhung der cH das RZ ausgelöst werden kann; denn auch NH_3 löst das RZ aus.)

Daß nicht durch eine Acidämie mittelbar irgendwelche Rezeptoren, sondern in der Lunge gelegene Rezeptoren unmittelbar stimuliert werden, dafür sprechen folgende Gründe:

1. Nach Inhalation absorbiertes SO_2 wurde zunächst hauptsächlich in Pharynx, Trachea, Lungen und Hiluslymphknoten gefunden, bleibt also größtenteils im unmittelbaren Umkreis des Lungengebietes (6, 7; Kap. 3.1).

2. Die Reizwirkung des Äthylacetats beruht zwar auf seinen Spaltlingen, ist aber zunächst eine Funktion der Konzentration des ganzen Moleküls: Entscheidend ist die Akkumulation, die nach Inhalation nur in der Lunge möglich scheint (18, 41, 56, 66; Kap. 3.2).

3. Die auch sonst bekannte direkte Wirkung von Blausäure auf Rezeptoren (26, 61, 64; Kap. 3.3).

Daher darf angenommen werden, daß Rezeptoren, die in oder in der Nähe der Lunge liegen, den Sekundenbronchialverschluß über den Vagus vermitteln (Kap. 2.3).

C ZUSAMMENFASSUNG

An Hand einer Reihe von Untersuchungen an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen deuteten PULEWKA und Mitarbeiter eine durch injizierte oder inhalierte Reizstoffe hervorgerufene charakteristische Störung der Atembewegung, das sogenannte Respirationszeichen (RZ), als eine reflektorische Atembemühung, die ausgelöst wird durch einen kurzdauernden Bronchialverschluß (47, ferner: 44 - 46, 48, 49). Da das RZ in scharfer Abhängigkeit von der Konzentration injizierter Reizgifte wie Veratrin oder Andromedotoxin auftritt (44 - 46), war zu untersuchen, ob eine solche quantitative Abhängigkeit auch bei inhalierten Reizstoffen bestehe. Dies konnte durch die Versuchsergebnisse dieser Arbeit gezeigt werden: Die RZ-Reaktion von Mäusen bei Inhalation von Schwefeldioxyd, Äthylacetat und Blausäure ist deutlich abhängig von der Konzentration dieser Stoffe in der Atemluft.

Neben den RZ von 1 - 2 Sekunden Länge wurde in Veratrin - und Andromedotoxinversuchen eine schneller ablaufende Form dieses Phänomens (rz) beobachtet und als nur graduell vom RZ verschieden angenommen (49 a). Diese An-Annahme konnte bestätigt werden.

Da die RZ-Reaktion in außerordentlicher Präzision abläuft, aus der allgemeinen Reizgaswirkung stark lokal (nicht reflexogen) reizender Gase wie Schwefeldioxyd nicht ableitbar ist und ausgelöst werden kann durch ein so schwach lokal reizendes Gas wie Äthylacetat und durch das typisch reflexogen reizende Gas Blausäure, bestätigen die quantitativen Versuche mit inhalierten Reizstoffen den Sekundenbronchialverschluß als Ursache der RZ und rz. Somit kann die Deutung des RZ als reflektorische Folge eines vollständigen und anhaltenden Bronchialverschlusses und die Deutung des rz als reflektorische Folge eines unvollständigen oder kürzeren Bronchialverschlusses bestätigt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1 Amdur M.O.: The physiological response of guinea pips to atmospheric pollutants, Int.J.Air Poll. 1 (1959), 170-183, zit. bei 58

2 Amdur M.O., Melvin W.W. u. Drinker P.: Effects of inhalation of sulphur dioxyde by man, Lancet 1953 II, 758 f.

3 Amdur M.O., Schulz R.Z. u. Drinker P.: Toxicity of sulphuric acid mist to guinea pips, Arch. Ind. Hyg. 5 (1952), 318-329

4 Amdur M.O., Silverman L. u. Drinker P.: Inhalation of sulphuric acid mist by human subjects, Arch. Ind. Hyg. 6 (1952), 305-313

5 Baader E.W.: Hdb. ges. Arbeitsmed. II_1, Urban u. Schwarzenberg, Berlin, München, Wien 1961 , 341-344

6 Balchum O.J., Dybicki J. u. Meneely G.: Absorption and distribution of $S^{35}O_2$ inhaled through the nose and mouth by dogs, Amer. J. Physiol. 197 (1959), 1317-1321

7 - - -: The dynamics of sulfur dioxyde inhalation, Arch. Ind. Hlth. 21 (1960), 564-569

8 Boeltzig E.: Beitrag zur Wirkung der Ester (Äthylacetat), Diss. Würzburg 1930

9 Boxer G.E. u. Rickards J.C.: Studies on the metabolism of the carbon of cyanide and thiocyanate, Arch. biochem. 39 (1952) 7

10 Bucher K.: Reflektorische Beeinflussung der Lungenatmung, Springer, Wien 1952

11 Dschang K.: Entgiftung eingeatmeter Blausäure durch Schwefelpräparate, Med. Diss. Würzburg 1928

12 Dawes G.S.: The reflexes from the heart and lungs caused by the veratrum alkaloids and other compounds, Acta Physiol. Skand. 22 (1951) 73-76

13 Dawes G.S. u. Fastier F.N.: Reflex actions of some isothiourea derivatives on circulation and respiration, Brit. J. Pharmacol. 5 (1950), 323-334

14 Dawes G.S. u. Mott J.C.: Circulatory and respiratory reflexes caused by aromatic guanidines, Brit. J. Pharmacol. 5 (1950) 65-76

15 Eberhardt G.: Diss. Tübingen 1963 in Vorbereitung

16 Euler U.S. v. u. Liljestrand G.: The effects of cyanides on respiration, Skand. Arch. Physiol. 76 (1937), 27-36

17 - u. Zottermann.: The excitation mechanism of the chemoreceptors of the carotid body, Skand. Arch. Physiol. 83 (1939) 132-152

18 Flury F. u. Wirth W.: Zur Toxikologie der Lösungsmittel, Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg. 5 (1934) 1-90

19 Flury F. u. Zernik F.: Schädliche Gase , Springer, Berlin 1931

20 Gesell R., Krueger H., Gorham G. u. Rosenthal T.: Amer. J. Physiol. 94 (1930), 300-339, zit.bei 16 u. 61

21 Gesell R. u. Moyer C.: Amer. J. Physiol. 119 (1937) 55, zit. bei 17

22 Greenwald I.: Effects of inhalation of low concentrations of sulphur dioxide upon man and other mammals, Arch. Ind.Hyg. 10 (1954) 455-475

23 Haggard H.W.: Action of irritant gases upon the respiratory tract, J. Ind. Hyg. 5 (1924), 390-398, zit. bei 2

24 Hayek H. v.: Die menschliche Lunge, Springer, Berlin usw. 1953, 115-123, 170-175

25 Henderson Y. u. Haggard H.W.: Noxious Gases (1927), zit. bei 19

26 Heymans C., Bouckaert J.J. u. Dautrebande L.: Sinus carotidien et réflexes respiratoires. III. Sensibilité des sinus carotidiens aux substances chimiques. Action stimulante respiratoire réflexe du ... cyanure de potassium ..., Arch. Int. Pharmacodyn. 40 (1931) 54-91

27 Heymans C. u. Neil E.: Reflexogenic areas of the cardiovascular system, Churchill, London 1958, 192-194

28 Holmes J.A., Franklin E.C. u. Gould R.A.: Report of the selby smelter commission, Bull. 98, U.S. Department of the Int. Bureau of Mines (1915), zit. bei 22

29 Humperdinck K.: Zur Frage der chronischen Einwirkung von Schwefeldioxydgasen, Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg. 10 (1941) 4-18

30 Kisskalt K.: Über den Einfluß der Inhalation schwefliger Säure auf die Entwicklung der Lungen-Tbc, Ztschr. Hyg. 48 (1904), 269-279, zit. bei 22.

30a Klumpp B.: Pers. Mitteilung

31 Kratschmer F.: S. ber. Akad. Wiss. Wien 1870, 149, zit. bei 10

32 Lawther P.J.: Effects of inhalation of sulphur dioxyde on respiration and pulse-rate in normal subjects, Lancet 1955 II, 745-748

33 - : Climate, air pollution and chronic bronchitis, Proc. Roy. Soc. Med. 51 (1958), 262-264, zit. bei 58

34 Lehmann K.B.: Experimentelle Studien über den Einfluß technisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus: VI Schweflige Säure, Arch. Hyg. 18 (1893), 180-191, zit. bei 22

35 - : Neue Untersuchungen über die quantitative Absorption einiger giftiger Gase von Tier und Mensch durch den Respirationstraktus und seine Teile, Arch. Hyg. 67 (1908), 57-98

36 Lehmann K.B. u. Hess: zit. bei 19 ohne nähere Angabe

37 Locket S.: Clinical toxicol., Kimpton, London 1957, 198, 533 f.

38 Meier R., Bein H.J. u. Helmich H.: Zur Wirkung des Veratrins auf die vagale Atemsteuerung des Kaninchens, Experientia 5 (1949), 484-486

39 Mercker H., Lochner W. u. Gerstenberg E.: Untersuchungen über das Verhalten des Kreislaufs, der Atmung und der Sauerstoffsättigung des Blutes bei Cyanidvergiftung, Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 232 (1958), 459-469

40 Nelson K.W., Ege J.F. jr. u. Ross M.: J. Ind. Hyg. Toxicol. 25 (1943), 282, zit. bei 41

41 Oettingen W.F. v.: The aliphatic acids and their esters: toxicity and potential dangers, Arch. Ind. Hlth. 21 (1960) 28-65

42 O gata M.: Über die Giftigkeit der schwefligen Säure, Arch. Hyg. 2 (1884), 223-245

43 Paulet G.: De l'importance relative de la défaillance respiratoire et de la défaillance cardiaque dans l'action léthale des cyanures, Arch. Int. Physiol. 63 (1955), 328-339

44 Pulewka P. u. Grevener H.: Versuche über die resorptive Wirkung von Akonitinsalben nebst einer neuen Methode zum Nachweis und zur Bestimmung des Akonitins auf biologischem Wege, Arch. Exp. Path. und Pharmakol. 177 (1934), 74-84

45 Pulewka P., Erkmen R. u. Yeginsoy A.T.: Versuche zur quantitativen Bestimmung des Akonitins und zur Auswertung akonitinhaltiger Heilmittel auf biologischem Wege, Türk. Z.F. Hyg. u. exp. Biol. 1 (1938), 18

46 Pulewka P.: Über andromedotoxinhaltigen Honig und eine biologische Methode zur Bestimmung seiner Giftigkeit, Bull. Fac. Med. Instanbul XII (1949), 3, 281

47 Pulewka P., Bühler M. u. Klumpp B.: Sekundenverschluß der Bronchien durch Reizgifte, Arzneim.-Forsch. 10 (1960), 953-955

48 - - -: Störung der Atemmotorik durch Parasympathikomimetika, verglichen mit der Wirkung von Reizstoffen, Experientia 18 (1962), 425 f.

49 - - -: Über die Auslösung des Respirationszeichens durch Einatmung flüchtiger Reizstoffe, 1962, unveröff.

49a Pulewka P.: Pers. Mitt.

50 Ronzani E.: Über den Einfluß der Einatmungen reizender Gase der Industrien auf die Verteidigungskräfte des Organismus gegenüber den infektiven Krankheiten, Arch. Hyg. 67 (1908), 321-345

51 Rost E.: Schweflige Säure, Hdb. exp. Pharmakol. III (1927), 389-417

52 Salem H. u. Aviado D.M.: Inhalation of sulfur dioxide, Arch. Environm. Hlth. 2 (1961), 656-662

53 Smyth u. Smyth jr.: J. Ind. Hyg. 10 (1928), 261, zit. bei 18

54 Sodeman W.A.: Pathologic physiologie, Saunders, Philadelphia, London 1961, 630-633

55 Thienes C.H.: Clinical toxicology, Kimpton, London 1955, 211-214

56 Trautz u. Volkmann: Z. physik. Chemie 64 (1908), 53, zit. bei 18

57 Treon J.F., Dutra F.R., Cappel J., Sigmon H. u. Younker W.: Toxicity of sulfuric acid mist, Arch. Ind. Hyg. 2 (1950), 716-734

58 VDI-Richtlinien: Maximale Immissions-Konzentrationen, Schwefeldioxyd, VDI 2108, VDI-Verlag, Düsseldorf 1961

59 Vedder E.B. u. Armstrong G.C.: Toxicity of sulfuric dioxide, E.A.T.R. 149, US. Department of the Army, Chemical Warfare Service, c. (1918), zit. bei 22

60 Whitteridge D. u. Bülbring E.: J. pharmacol. 81 (1944), 340, zit. bei 12

61 Wiemer W.: Die Wirkung von Chemorezeptoren-Reizstoffen vom Liquor aus, Z. Biol. 111 (1960), 287-320

62 Winterstein H.: Die Reaktionstheorie der Atmungsregulation, Pflügers Arch. ges. Physiol. 187, (1921), 293-298

63 - u. Gökhan N.: Ammoniumchlorid-Acidose und Reaktionstheorie der Atmungsregulation, Arch. int. pharmacodyn. 93 (1953), 212-219

64 - -: Chemorezeptoren-Reizstoffe und Blut/Hirn-Schranke, Arch. exp. Path. Pharm. 219 (1953), 192-197

65 Yamada J.: Untersuchungen über die quantitative Absorption der Dämpfe einiger Säuren durch Tier und Mensch, Med. Diss. Würzburg 1905

66 Zipf K.: Zur Theorie der Esterwirkung und Esterbindung, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 128 (1928), 121 f.

Herrn Professor Pulewka danke ich für die Überlassung dieser Arbeit und für die zahlreichen Ratschläge, mit denen er den Verlauf dieser Arbeit unterstützte. Weiter danke ich allen Mitarbeitern des Instituts für Toxikologie, besonders Fräulein Berta Klumpp für die Herstellung der histologischen Präparate und Herrn Dipl.-Chemiker Hans Eberhardt für seine Hilfe bei der Lösung chemischer Fragen.

Lebenslauf

Am 14.6.1936 geboren in Essen als Sohn des Dr.-Ing. Heinz Nedelmann und seiner Ehefrau Margarete, geb. Koppe.

1956 Abitur der Goetheschule, Neusprachliches Gymnasium, in Essen. Anschließend Beginn des Jurastudiums in Zürich, fortgesetzt in Bonn.

1958 Beginn des Medizinstudiums.

1959 Vorphysikum an der Universität Marburg.

1961 Physikum an der Universität Kiel.

4. Okt. 1965 Staatsexamen an der Universität Tübingen.

z.Zt. Medizinalassistent in der Universitätsnervenklinik in Tübingen.

Tübingen, 26. 1. 1966